Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

**HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN**

**Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge HAVRIX sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for HAVRIX.**

**HAVRIX (Hepatitis A-vaccine) injicerbar suspension til intramuskulær indgift bruge**

**Førstegangsgodkendelse i USA: 1995**

**-----------------------------SENESTE STORE ÆNDRINGER ----------------------------**

Advarsler og forholdsregler, Latex (5.1) - Fjernet XX/XXXX

**--------------------------- INDIKATIONER OG BRUG----------------------------**

HAVRIX er en vaccine, der er indiceret til aktiv immunisering mod sygdom forårsaget af hepatitis A-virus (HAV). HAVRIX er godkendt til brug hos personer på 12 måneder og derover. Primær immunisering bør gives mindst 2 uger før forventet eksponering for HAV. (1)

**-----------------------DOSERING OG ADMINISTRATION----------------------**

- HAVRIX administreres ved intramuskulær injektion. (2.2)
- Børn og unge: En enkelt dosis på 0,5 ml og en boosterdosis på 0,5 ml administreres mellem 6 og 12 måneder senere. (2.3)
- Voksne: En enkelt dosis på 1 ml og en boosterdosis på 1 ml administreres mellem 6 og 12 måneder senere. (2.3)

**-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER---------------------**

- Injektionsvæske, suspension fås i følgende præparater:
- 0,5 ml enkeltdosis fyldte sprøjter. (3)
- 1 ml enkeltdosis fyldte sprøjter. (3)

**------------------------------ KONTRAINDIKATIONER ------------------------------**

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis A-holdig vaccine eller over for en hvilken som helst bestanddel af HAVRIX, herunder neomycin. (4)

**----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----- ...**

Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder HAVRIX. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope. (5.1)

**------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------**

- I studier af voksne og børn på 2 år og derover var de mest Almindelige bivirkninger, der blev anmodet om, var ømhed på injektionsstedet (56 % af voksne og 21 % af børn) og hovedpine (14 % af voksne og færre end 9 % af børn). (6.1)

- I studier af børn i alderen 11 til 25 måneder var de hyppigst rapporterede lokale reaktioner smerte (32 %) og rødme (29 %). Almindelige generelle bivirkninger var irritabilitet (42 %), døsighed (28 %) og appetitløshed (28 %). (6,1)

**For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt GlaxoSmithKline på 1-888-825-5249 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.**

**------------------------------ LÆGEMIDDELINTERAKTIONER--------------------------------**

Bland ikke HAVRIX med andre vacciner eller produkter i samme sprøjte. (7.1)

**Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.**

**Revideret: XX/XXXX**

---

**FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD***


**1 INDIKATIONER OG BRUG**
**2 DOSERING OG ADMINISTRATION**
2.1 Forberedelse til administration
2.2 Administration
2.3 Anbefalet dosis og tidsplan
**3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER**
**4 KONTRAINDIKATIONER**
**5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER**
5.1 Synkope
5.2 Forebyggelse og håndtering af allergisk vaccine Reaktioner
5,3 Ændret immunkompetence
5,4 Begrænsninger af vaccineeffektivitet
**6 BIVIRKNINGER**
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
**7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER**
7.1 Samtidig administration med vacciner og Immunglobulin
7.2 Immunsuppressive terapier
**8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER**
8,1 Graviditet
8,2 Amning
8,4 Pædiatrisk brug
8,5 Geriatrisk brug
8,6 Levernedsættelse
**11 BESKRIVELSE**
**12 KLINISK FARMAKOLOGI**
12.1 Virkningsmekanisme
**13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI**
13.1 Karcinogenese, mutagenese, forringelse af Fertilitet
**14 KLINISKE STUDIER**
14.1 Pædiatriske effektivitetsstudier
14.2 Immunogenicitet hos børn og unge
14.3 Immunogenicitet hos voksne
14.4 Immunitetens varighed
14.5 Immunrespons på samtidig administrerede vacciner
**15 REFERENCER**
**16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING**
**17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING**


*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke opført.

---

## FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

# 1 INDIKATIONER OG BRUG

HAVRIX er indiceret til aktiv immunisering mod sygdom forårsaget af hepatitis A-virus (HAV). HAVRIX er godkendt til brug hos personer på 12 måneder og derover. Primær immunisering bør gives mindst 2 uger før forventet eksponering for HAV.

Machine Translated by Google

## 2 DOSERING OG ADMINISTRATION

### 2.1 Forberedelse til administration

Ryst godt før brug. HAVRIX er en homogen, uklar, hvid suspension under grundig omrøring. Må ikke administreres, hvis det ser anderledes ud. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis en af disse tilstande er til stede, bør vaccinen ikke administreres. Sæt en steril nål på den fyldte sprøjte og administrer intramuskulært.

### 2.2 Administration

HAVRIX bør kun administreres ved intramuskulær injektion. HAVRIX bør ikke administreres i glutealregionen; sådanne injektioner kan resultere i suboptimal respons.

Dette produkt må ikke administreres intravenøst, intradermalt eller subkutant.

#### 2.3 Anbefalet dosis og tidsplan

~~Børn og unge (i alderen 12 måneder til 18 år)~~

Primær immunisering til børn og unge består af en enkelt dosis på 0,5 ml og en dosis på 0,5 ml ml boosterdosis administreres når som helst mellem 6 og 12 måneder senere. De foretrukne steder til intramuskulære injektioner er den anterolaterale del af låret hos små børn eller deltoidmusklen i overarmen hos ældre børn.

~~Voksne (19 år og ældre)~~

Primær immunisering for voksne består af en enkelt dosis på 1 ml og en boosterdosis på 1 ml, der administreres når som helst mellem 6 og 12 måneder senere. Hos voksne bør injektionen gives i deltoidregionen.

## 3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Injektionsvæske, suspension fås i følgende præparater:

• 0,5 ml enkeltdosis fyldte TIP-LOK-sprøjter.

• 1 ml enkeltdosis præfyldte TIP-LOK-sprøjter. *[Se Levering/ Opbevaring og håndtering] (16).]*

## 4 KONTRAINDIKATIONER

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af enhver hepatitis A-holdig vaccine eller over for nogen af komponenterne i HAVRIX, herunder neomycin, er en kontraindikation for administration af HAVRIX *[se Beskrivelse (11)].*

Machine Translated by Google

## 5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

### 5.1 Synkope

Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder HAVRIX. Synkope kan ledsages af forbigående neurologiske tegn såsom synsforstyrrelser, paræstesi og tonisk-kloniske lemmerbevægelser. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope.

### 5.2 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner

Der skal være passende medicinsk behandling og overvågning til rådighed for at håndtere mulige anafylaktiske reaktioner efter administration af vaccinen *[se Kontraindikationer (4)].*

### 5.3 Ændret immunkompetence

Immunkompromitterede personer kan have et nedsat immunrespons på HAVRIX, herunder personer, der får immunsuppressiv behandling.

### 5.4 Begrænsninger af vaccineeffektivitet

Hepatitis A-virus har en relativt lang inkubationsperiode (15 til 50 dage). HAVRIX forhindrer muligvis ikke hepatitis A-infektion hos personer, der har en uopdaget hepatitis A-infektion på vaccinationstidspunktet. Derudover beskytter vaccination med HAVRIX muligvis ikke alle personer.

## 6 BIVIRKNINGER

### 6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Sikkerheden ved HAVRIX er blevet evalueret i 61 kliniske forsøg med cirka 37.000 personer, der modtog doser på 360 EL.U. (n = 21.928 i 3- eller 4-dosisskema), 720 EL.U. (n = 12.274 i 2- eller 3-dosisskema) eller 1440 EL.U. (n = 2.782 i 2- eller 3-dosisskema).

Af de bivirkninger, der blev anmodet om i kliniske forsøg med voksne, der fik HAVRIX 1440 EL.U., og børn (2 år og derover), der fik enten HAVRIX 360 EL.U. eller 720 EL.U., var den hyppigst rapporterede ømhed på injektionsstedet (56 % af voksne og 21 % af børn); mindre end 0,5 % af ømheden blev rapporteret som alvorlig. Hovedpine blev rapporteret af 14 % af voksne og mindre end 9 % af børn. Andre anmodede og uopfordrede reaktioner, der forekom under kliniske forsøg, er anført nedenfor.

Incidens 1% til 10% af injektionerne

*Metabolisme- og ernæringsforstyrrelser:* Anoreksi.

*Mave-tarmlidelser:* Kvalme.

Machine Translated by Google

*Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet:* Træthed; feber >99,5°F (37,5°C); induration, rødme og hævelse af injektionsstedet; utilpashed.

Incidens <1% af injektioner

*Infektioner og parasitære sygdomme:* Faryngitis, infektioner i de øvre luftveje.

*Blod- og lymfesystemsygdomme:* Lymfadenopati.

*Psykiatriske lidelser:* Søvnløshed.

*Nervesystemet:* Dysgeusi, hypertoni.

*Øjenlidelser:* Fotofobi.

*Øre- og labyrintlidelser:* Vertigo.

*Mave-tarmlidelser:* Mavesmerter, diarré, opkastning.

*Hud- og subkutane vævslidelser:* Kløe, udslæt, urticaria.

*Muskuloskeletale og bindevævssygdomme:* Artralgi, myalgi.

*Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet:* Hæmatom på injektionsstedet.

*Undersøgelser:* Forhøjet kreatininfosfokinase.

Samtidig administration af HAVRIX hos børn i alderen 11 til 25 måneder

I 4 studier modtog 3.152 børn i alderen 11 til 25 måneder mindst 1 dosis HAVRIX 720 EL.U. administreret alene eller samtidig med andre rutinemæssige børnevaccinationer *[se Kliniske studier (14.2, 14.5)].* Studierne omfattede HAV 210 (N = 1.084), HAV 232 (N = 394), HAV 220 (N = 433) og HAV 231 (N = 1.241).

I det største af disse studier (HAV 231), der blev udført i USA, blev 1.241 børn i alderen 15 måneder randomiseret til at modtage: Gruppe 1) HAVRIX alene; Gruppe 2) HAVRIX samtidig med mæslinge-, fåresyge- og røde hunde (MFR-vaccine) (fremstillet af Merck and Co.) og skoldkoppevaccine (fremstillet af Merck and Co.); eller Gruppe 3) MFR- og skoldkoppevacciner. Forsøgspersoner i gruppe 3, der modtog MFR- og skoldkoppevacciner, modtog den første dosis HAVRIX 42 dage senere. En anden dosis HAVRIX blev administreret til alle forsøgspersoner 6 til 9 måneder efter den første dosis HAVRIX. Anmodede lokale bivirkninger og generelle hændelser blev registreret af forældre/værger på dagbogskort i 4 dage (dag 0 til 3) efter vaccination. Uanmodede bivirkninger blev registreret på dagbogskortet i 31 dage efter vaccination. Telefonisk opfølgning blev udført 6 måneder efter den sidste vaccination for at spørge ind til alvorlige bivirkninger, nye kroniske sygdomme og medicinsk signifikante hændelser. I alt 1.035 børn gennemførte 6-måneds opfølgning. Blandt forsøgspersonerne i alle grupper tilsammen var 53 % mænd; 69 % af forsøgspersonerne var hvide, 16 % var latinamerikanere, 9 % var sorte, og 6 % var fra andre racemæssige/etniske grupper.

Procentdel af forsøgspersoner med anmodede lokale bivirkninger og generelle bivirkninger efter HAVRIX administreret alene (Gruppe 1) eller samtidig med MMR og skoldkopper

Machine Translated by Google

vacciner (gruppe 2) er præsenteret i tabel 1. De anmodede bivirkninger fra de 3 yderligere studier med samtidig administration udført med HAVRIX var sammenlignelige med dem fra studie HAV 231.

**Tabel 1. Anmodede lokale bivirkninger og generelle bivirkninger, der opstår inden for 4 dage efter vaccination hos børn i alderen 15 til 24 måneder med HAVRIX administreret alene eller samtidig med MFR- og skoldkoppevacciner (TVC)**

| | **Gruppe 1 HAVRIX Dosis 1 %** | **Gruppe 2 HAVRIX+ MMR+Vb Dosis 1 %** | **Gruppe 1 HAVRIX Dosis 2 %** | **Gruppe 2 HAVRIX Dosis 2 %** |
|---|---|---|---|---|
| **Lokalt (på injektionsstedet for HAVRIX)** | | | | |
| **n** | **298** | **411** | **272** | **373** |
| Smerter, enhver | 24 | 24 | 24 | 30 |
| Rødme, enhver | 20 | 20 | 23 | 24 |
| Hævelse, enhver | 9 | 10 | 10 | 10 |
| **Generel** | | | | |
| **n** | **300** | **417** | **271** | **375** |
| Irritabilitet, enhver | 33 | 44 | 31 | 27 |
| Irritabilitet, grad 3 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| Døsighed, enhver | 22 | 35 | 21 | 21 |
| Døsighed, grad 3 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Tab af appetit, enhver form for | 18 | 26 | 20 | 21 |
| Appetitløshed, grad 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Feber ÿ100,6°F (38,1°C) | 3 | 5 | 3 | 3 |
| Feber ÿ101,5°F (38,6°C) | 2 | 3 | 2 | 2 |
| Feber ÿ102,4°F (39,1°C) | 1 | 1 | 0 | 1 |

Total vaccineret kohorte (TVC) = alle forsøgspersoner, der modtog mindst 1 dosis vaccine.

n = Antal forsøgspersoner, der modtog mindst 1 dosis vaccine, og for hvem dagbogskort oplysninger var tilgængelige.

Grad 3: Døsighed defineret som forhindret normale daglige aktiviteter; irritabilitet/besvær defineret som gråd, der ikke kunne trøstes/forhindres normale daglige aktiviteter; appetitløshed defineret som slet ingen spisning.

a Inden for 4 dage efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de efterfølgende 3 dage.

[b] MFR = Mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-vaccine; V = Varicella-vaccine.

Machine Translated by Google

*Alvorlige bivirkninger hos børn i alderen 11 til 25 måneder:* Blandt disse 4 studier rapporterede 0,9 % (29/3.152) af forsøgspersonerne en alvorlig bivirkning inden for 31 dage efter vaccination med HAVRIX. Blandt forsøgspersoner, der fik HAVRIX alene, rapporterede 1,0 % (13/1.332) en alvorlig bivirkning. Blandt forsøgspersoner, der fik HAVRIX samtidig med andre børnevacciner, rapporterede 0,9 % (8/909) en alvorlig bivirkning. I disse 4 studier var der 4 rapporter om anfald inden for 31 dage efter vaccination: disse forekom 2, 9 og 27 dage efter den første dosis HAVRIX administreret alene og 12 dage efter den anden dosis HAVRIX. Hos 1 forsøgsperson, der fik INFANRIX (adsorberet difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussisvaccine) og Hib-konjugatvaccine efterfulgt af HAVRIX 6 uger senere, blev der rapporteret bronkial hyperreaktivitet og respirationsbesvær på dagen for administration af HAVRIX alene.

## 6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende bivirkninger er blevet identificeret under brug af HAVRIX efter godkendelse.
Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccinen.

Infektioner og angreb

Rhinitis.

Blod- og lymfesystemforstyrrelser

Trombocytopeni.

Immunsystemets lidelser

Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, serumsygelignende syndrom.

Nervesystemets lidelser

Krampe, svimmelhed, encefalopati, Guillain-Barré syndrom, hypoæstesi, multipel sklerose, myelitis, neuropati, paræstesi, døsighed, synkope.

Vaskulære lidelser

Vaskulitis.

Respiratoriske, thorax- og mediastinale lidelser

Dyspnø.

Lever- og galdevejsforstyrrelser

Hepatitis, gulsot.

Hud- og subkutane vævslidelser

Angioødem, erythema multiforme, hyperhidrose.

Machine Translated by Google

Medfødte, familiære og genetiske lidelser

Medfødt anomali.

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme

Muskuloskeletal stivhed.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet

Kulderystelser, influenzalignende symptomer, reaktion på injektionsstedet, lokal hævelse.

## 7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

### 7.1 Samtidig administration med vacciner og immunglobulin

I kliniske studier blev HAVRIX administreret samtidig med følgende vacciner *[se Bivirkninger (6.1), Kliniske studier (14.5)].*

- INFANRIX (DTaP);
- Hib-konjugatvaccine;
- pneumokok 7-valent konjugatvaccine;
- MFR-vaccine;
- skoldkoppevaccine.

HAVRIX kan administreres samtidig med immunglobulin.

Når samtidig administration af andre vacciner eller immunglobulin er nødvendig, skal de gives med forskellige sprøjter og på forskellige injektionssteder. Bland ikke HAVRIX med andre vacciner eller produkter i samme sprøjte.

### 7.2 Immunsuppressive terapier

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større doser end fysiologiske), kan reducere immunresponset på HAVRIX.

## 8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

### 8.1 Graviditet

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Machine Translated by Google

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af HAVRIX hos gravide kvinder i USA.
Tilgængelige data tyder ikke på en øget risiko for større fødselsdefekter og spontan abort hos kvinder, der fik HAVRIX under graviditet *(se Data).*

Der er ingen dyreforsøg med HAVRIX til at informere om brugen under graviditet.

Data

*Humane data:* I kliniske studier af HAVRIX før og efter godkendelse fik 175 gravide kvinder (177 udfald, inklusive to sæt tvillinger) utilsigtet administreret HAVRIX efter deres sidste menstruation. Efter eksklusion af graviditeter uden for livmoderen (n = 2), molargraviditeter (n = 1), planlagte aborter (n = 22, inklusive en af et foster med en fødselsdefekt), dem, der ikke blev opfølgningsbaseret (n = 9), og dem med et ukendt eksponeringstidspunkt (n = 5), var der 138 kendte graviditetsudfald med eksponering i løbet af første eller andet trimester. Af disse blev abort rapporteret i 11% af graviditeterne, der blev eksponeret før 20 ugers graviditet (15/136), og større fødselsdefekter blev rapporteret i 3,3% (4/123) af levendefødte. Forekomsten af abort og større fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

### 8.2 Amning

Risikooversigt

Der er ingen information om tilstedeværelsen af HAVRIX i modermælk, virkningerne på det ammede barn eller virkningerne på mælkeproduktionen. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for HAVRIX og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra HAVRIX eller fra den underliggende moderens tilstand. For forebyggende vacciner er den underliggende moderens tilstand modtagelighed for sygdomme, der forebygges af vaccinen.

### 8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerheden og effektiviteten af HAVRIX i doser på 360 EL.U. eller 720 EL.U. er blevet evalueret hos mere end 22.000 forsøgspersoner i alderen 1 til 18 år.

HAVRIX' sikkerhed og effektivitet er ikke blevet fastslået hos personer under 12 måneder.

### 8,5 Geriatrisk brug

Kliniske studier af HAVRIX inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at afgøre, om de reagerer anderledes end yngre forsøgspersoner. Andre rapporterede kliniske erfaringer har ikke identificeret forskelle i den samlede sikkerhed mellem disse forsøgspersoner og yngre voksne.

### 8.6 Nedsat leverfunktion

Personer med kronisk leversygdom havde en lavere antistofrespons på HAVRIX end raske personer *[se Kliniske studier (14.3)].*

Machine Translated by Google

## 11 BESKRIVELSE

HAVRIX (Hepatitis A-vaccine) er en steril suspension af inaktiveret virus til intramuskulær administration. Virusset (stamme HM175) formeres i MRC-5 humane diploide celler. Efter fjernelse af cellekulturmediet lyseres cellerne for at danne en suspension. Denne suspension renses gennem ultrafiltrering og gelpermeationskromatografi. Behandling af dette lysat med formalin sikrer viral inaktivering. Viral antigenaktivitet refereres til en standard ved hjælp af et enzymbundet immunosorbentassay (ELISA) og udtrykkes derfor i form af ELISA-enheder (EL.U.).

Hver 1 ml vaccinedosis til voksne indeholder 1440 EL.U. viralt antigen, adsorberet på 0,5 mg aluminium som aluminiumhydroxid.

Hver pædiatrisk vaccinedosis på 0,5 ml indeholder 720 EL.U. viralt antigen, adsorberet på 0,25 mg aluminium som aluminiumhydroxid.

HAVRIX indeholder følgende hjælpestoffer: Aminosyretilskud (0,3 % w/v) i en fosfatbufret saltvandsopløsning og polysorbat 20 (0,05 mg/ml). Fra fremstillingsprocessen indeholder HAVRIX også resterende MRC-5 cellulære proteiner (ikke mere end 5 mcg/ml), formalin (ikke mere end 0,1 mg/ml) og neomycinsulfat (ikke mere end 40 ng/ml), et aminoglykosidantibiotikum, der er inkluderet i cellevækstmediet.

HAVRIX er formuleret uden konserveringsmidler.

HAVRIX fås i fyldte sprøjter. Spidshætten og gummiproppen på den fyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex.

## 12 KLINISK FARMAKOLOGI

### 12.1 Virkningsmekanisme

Hepatitis A-virus tilhører picornavirusfamilien. Det er en af flere hepatitisvira, der forårsager systemisk sygdom med patologi i leveren.

Inkubationsperioden for hepatitis A er i gennemsnit 28 dage (interval: 15 til 50 dage).1 Forløbet af hepatitis A-infektion er ekstremt variabelt og spænder fra asymptomatisk infektion til ikterisk hepatitis og død.

Tilstedeværelsen af antistoffer mod HAV giver beskyttelse mod hepatitis A-infektion. Den laveste titer, der er nødvendig for at give beskyttelse, er dog ikke blevet bestemt.

## 13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

### 13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

HAVRIX er ikke blevet evalueret for dets kræftfremkaldende potentiale, mutagene potentiale eller potentiale for nedsat fertilitet.

Machine Translated by Google

# 14 KLINISKE STUDIER

## 14.1 Pædiatriske effektivitetsstudier

Beskyttende effekt med HAVRIX er blevet påvist i et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie med skolebørn (i alderen 1 til 16 år) i Thailand, som havde høj risiko for HAV-infektion. I alt 40.119 børn blev randomiseret til at blive vaccineret med enten HAVRIX 360 EL.U. eller ENGERIX-B [Hepatitis B-vaccine (rekombinant)] 10 mcg ved 0, 1 og 12 måneder. Heraf modtog 19.037 børn 2 doser HAVRIX (0 og 1 måneder), og 19.120 børn modtog 2 doser kontrolvaccine, ENGERIX-B (0 og 1 måneder). I alt 38.157 børn blev overvågningsvaccineret på dag 138 og blev observeret i yderligere 8 måneder. Ved brug af det protokoldefinerede endepunkt (ÿ2 dages fravær fra skole, ALAT-niveau >45 U/ml og et positivt resultat i HAVAB-M-testen) forekom 32 tilfælde af klinisk hepatitis A i kontrolgruppen. I gruppen, der modtog HAVRIX, blev der identificeret 2 tilfælde. Disse 2 tilfælde var milde med hensyn til både biokemiske og kliniske indeks for hepatitis A-sygdom. Den beregnede effektrate for forebyggelse af klinisk hepatitis A var således 94 % (95 % konfidensinterval [CI]: 74, 98).

I undersøgelser af udbrud, der fandt sted i studiet, forekom der 26 kliniske tilfælde af hepatitis A (ud af i alt 34, der forekom i studiet). Ingen tilfælde forekom hos vaccinerede, der fik HAVRIX.

Ved hjælp af yderligere virologiske og serologiske analyser efter behandling blev effekten af HAVRIX bekræftet. Op til 3 yderligere tilfælde af mild klinisk sygdom kan være forekommet hos vaccinerede. Ved hjælp af tilgængelige tests kunne disse sygdomme hverken bevises eller modbevises som værende forårsaget af HAV. Ved at inkludere disse som tilfælde ville den beregnede effektrate for forebyggelse af klinisk hepatitis A være 84 % (95 % CI: 60, 94).

## 14.2 Immunogenicitet hos børn og unge

Immunrespons på HAVRIX 720 EL.U./0,5 ml i alderen 11 til 25 måneder (studie HAV 210)

I dette prospektive, åbne, multicenterstudie fik 1.084 børn administreret studievaccinen i 1 ud af 5 grupper:

(1) Børn i alderen 11 til 13 måneder, der fik HAVRIX efter 0- og 6-måneders behandlingsplan;

(2) Børn i alderen 15 til 18 måneder, der fik HAVRIX efter 0- og 6-måneders behandlingsplan;

(3) Børn i alderen 15 til 18 måneder, der fik HAVRIX administreret samtidig med INFANRIX og Haemophilus b (Hib) konjugatvaccine (ikke længere amerikansk godkendt) ved måned 0 og HAVRIX ved måned 6;

(4) Børn i alderen 15 til 18 måneder, der fik INFANRIX administreret samtidig med Hib-konjugatvaccine i måned 0 og HAVRIX i måned 1 og 7;

(5) Børn i alderen 23 til 25 måneder, der fik HAVRIX efter 0- og 6-måneders behandlingsplan.

Machine Translated by Google

Blandt forsøgspersonerne i alle grupper var 52 % mænd; 61 % af forsøgspersonerne var hvide, 9 % var sorte, 3 % var asiater, og 27 % var af anden racemæssig/etnisk oprindelse. Anti-hepatitis A-antistofvaccineresponserne og de geometriske gennemsnitlige antistoftitre (GMT'er), beregnet ud fra respondenter for gruppe 1, 2 og 5, er vist i tabel 2. Vaccineresponsraterne var ensartede blandt de 3 aldersgrupper, der modtog HAVRIX. En måned efter den anden dosis HAVRIX viste GMT i hver af de yngre aldersgrupper (i alderen 11 til 13 måneder og 15 til 18 måneder) sig at være den samme som i aldersgruppen 23 til 25 måneder.

**Tabel 2. Immunrespons mod hepatitis A efter 2 doser HAVRIX 720 EL.U./0,5 ml administreret med 6 måneders mellemrum hos børn, der fik den første dosis HAVRIX i alderen 11 til 13 måneder, 15 til 18 måneder eller 23 til 25 måneder**

| Aldersgruppe (mIU/ml) | n | Vaccinerespons % | | GMT |
|---|---|---|---|---|
| | | | 95% KI | |
| 11-13 måneder (Gruppe 1) 97, 100 1.461a | 218 | 99 | | |
| 15-18 måneder (Gruppe 2) 98, 100 1.635a | 200 | 100 | | |
| 23-25 måneder (Gruppe 5) 98.100 1.911 | 211 | 100 | | |

Vaccinerespons = Serokonversion (anti-HAV ÿ15 mIU/ml [nedre grænse for antistofmåling ved assay]) hos børn, der initialt er seronegative, eller i det mindste opretholdelse af anti-HAV-koncentrationen før vaccination hos initialt seropositive børn.

CI = Konfidensinterval; GMT = Geometrisk gennemsnitlig antistoftiter.

a Beregnet på vaccine-respondere 1 måned efter dosis 2. GMT'er hos børn i alderen 11 til 13 måneder og 15 til 18 måneder var ikke-inferiøre (tilsvarende) GMT hos børn i alderen 23 til 25 måneder (dvs. den nedre grænse for det 2-sidede 95% CI på GMT-forholdet for Gruppe 1/Gruppe 5 og for Gruppe 2/Gruppe 5 var begge ÿ0,5).

I 3 yderligere kliniske studier (HAV 232, HAV 220 og HAV 231) modtog børn enten 2 doser HAVRIX alene eller den første dosis HAVRIX administreret samtidig med andre rutinemæssigt anbefalede, amerikansk-godkendte vacciner efterfulgt af en anden dosis HAVRIX. Efter den anden dosis HAVRIX var der ingen tegn på interferens med anti-HAV-responset hos de børn, der modtog samtidig administrerede vacciner, sammenlignet med dem, der kun fik HAVRIX. *[Se Bivirkninger (6.1), Kliniske studier (14.5).]*

Immunrespons på HAVRIX 360 EL.U. blandt personer i alderen 2 til 18 år

I 6 kliniske studier modtog 762 forsøgspersoner i alderen 2 til 18 år 2 doser HAVRIX (360 EL.E.) givet med 1 måneds mellemrum (GMT varierede fra 197 til 660 mIU/ml). 99 procent af forsøgspersonerne serokonverterede efter 2 doser. Da en tredje dosis HAVRIX 360 EL.E. blev administreret 6 måneder efter den første dosis, var alle forsøgspersoner seropositive (anti-HAV ÿ20 mIU/ml) 1 måned efter den tredje dosis, med GMT'er stigende til et interval på 3.388 til 4.643 mIU/ml. I 1 studie, hvor børn blev fulgt i yderligere 6 måneder, forblev alle forsøgspersoner seropositive.

Machine Translated by Google

Immunrespons på HAVRIX 720 EL.U./0,5 ml blandt personer i alderen 2 til 19 år

I 4 kliniske studier blev 314 børn og unge i alderen 2 til 19 år immuniseret med 2 doser HAVRIX 720 EL.U./0,5 ml givet med 6 måneders mellemrum. En måned efter den første dosis varierede serokonversionen (anti-HAV ÿ20 mIU/ml [nedre grænse for antistofmåling ved assay]) fra 96,8 % til 100 % med GMT'er på 194 mIU/ml til 305 mIU/ml. I studier, hvor sera blev indsamlet 2 uger efter den første dosis, varierede serokonversionen fra 91,6 % til 96,1 %. En måned efter boosterdosis ved måned 6 var alle forsøgspersoner seropositive med GMT'er fra 2.495 mIU/ml til 3.644 mIU/ml.

I et yderligere studie, hvor boosterdosis blev udskudt til 1 år efter den første dosis, var 95,2 % af forsøgspersonerne seropositive lige før administration af boosterdosis.
En måned senere var alle forsøgspersoner seropositive med en GMT på 2.657 mIU/ml.

### 14.3 Immunogenicitet hos voksne

Mere end 400 raske voksne i alderen 18 til 50 år fik i 3 kliniske studier en enkelt dosis HAVRIX på 1440 EL.E. Alle forsøgspersoner var seronegative for hepatitis A-antistoffer ved baseline. Specifikke humorale antistoffer mod HAV blev fremkaldt hos mere end 96 % af forsøgspersonerne målt 1 måned efter vaccination. På dag 15 havde 80 % til 98 % af de vaccinerede allerede serokonverteret (anti-HAV ÿ20 mIU/ml [nedre grænse for antistofmåling ved assay]). GMT'er for serokonverterere varierede fra 264 til 339 mIU/ml på dag 15 og steg til et interval på 335 til 637 mIU/ml 1 måned efter vaccination.

GMT'erne, der opnås efter en enkelt dosis HAVRIX, er mindst flere gange højere end det, der forventes efter modtagelse af immunglobulin.

I et klinisk studie, der anvendte 2,5 til 5 gange standarddosis immunglobulin (standarddosis = 0,02 til 0,06 ml/kg), var GMT hos modtagerne 146 mIU/ml 5 dage efter administration, 77 mIU/ml ved måned 1 og 63 mIU/ml ved måned 2.

I 2 kliniske forsøg, hvor en boosterdosis på 1440 EL.U. blev givet 6 måneder efter den første dosis, var 100 % af de vaccinerede (n = 269) seropositive 1 måned efter boosterdosis, med GMT'er fra 3.318 mIU/ml til 5.925 mIU/ml. Titrene opnået fra denne yderligere dosis er omtrent de samme som observeret flere år efter naturlig infektion.

I en delmængde af vaccinerede (n = 89) fremkaldte en enkelt dosis HAVRIX 1440 EL.U. specifikke anti-HAV-neutraliserende antistoffer hos mere end 94 % af de vaccinerede målt 1 måned efter vaccination. Disse neutraliserende antistoffer persisterede indtil måned 6. Hundrede procent af de vaccinerede havde neutraliserende antistoffer målt 1 måned efter en boosterdosis givet i måned 6.

Immunogeniciteten af HAVRIX blev undersøgt hos forsøgspersoner med kronisk leversygdom af forskellige ætiologier. 189 raske voksne og 220 voksne med enten kronisk hepatitis B (n = 46), kronisk hepatitis C (n = 104) eller moderat kronisk leversygdom af anden ætiologi (n = 70) blev vaccineret med HAVRIX 1440 EL.U. med 0 og 6 måneders vaccination. Den sidste

Machine Translated by Google

Gruppen bestod af alkoholisk cirrose (n = 17), autoimmun hepatitis (n = 10), kronisk hepatitis/ kryptogen cirrose (n = 9), hæmokromatose (n = 2), primær biliær cirrose (n = 15), primær skleroserende kolangitis (n = 4) og uspecificeret (n = 13). På hvert tidspunkt var GMT'erne lavere for forsøgspersoner med kronisk leversygdom end for raske forsøgspersoner. Ved måned 7 varierede GMT'erne fra 478 mIU/ml (kronisk hepatitis C) til 1.245 mIU/ml (raske). En måned efter den første dosis var serokonversionsraterne hos voksne med kronisk leversygdom lavere end hos raske voksne. 1 måned efter boosterdosis ved måned 6 var serokonversionsraterne dog ens i alle grupper; raterne varierede fra 94,7% til 98,1%. Relevansen af disse data for varigheden af den beskyttelse, som HAVRIX yder, er ukendt.

Hos forsøgspersoner med kronisk leversygdom var lokale reaktioner på injektionsstedet med HAVRIX ens i alle 4 grupper, og der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger tilskrevet vaccinen hos forsøgspersoner med kronisk leversygdom.

## 14.4 Immunitetens varighed

Immunitetsvarigheden efter et komplet immuniseringsprogram med HAVRIX er ikke fastslået.

## 14.5 Immunrespons på samtidig administrerede vacciner

I 3 kliniske studier blev HAVRIX administreret samtidig med andre rutinemæssigt anbefalede, amerikansk-godkendte vacciner: Studie HAV 232: Difteri- og tetanustoxoider og acellulær pertussisvaccine adsorberet (INFANRIX, DTaP) og Haemophilus b (Hib) konjugatvaccine (tetanustoxoidkonjugat) (fremstillet af Sanofi Pasteur SA); Studie HAV 220: Pneumokok 7-valent konjugatvaccine (PCV-7) (fremstillet af Pfizer), og Studie HAV 231: MMR- og skoldkoppevacciner. *[Se Bivirkninger (6.1).]*

Samtidig administration med DTaP og Hib-konjugatvaccine (studie HAV 232)

I dette amerikanske multicenterstudie blev 468 forsøgspersoner, børn i alderen 15 måneder, randomiseret til at modtage: Gruppe 1) HAVRIX administreret sammen med INFANRIX og Hib-konjugatvaccine (n = 127); Gruppe 2) INFANRIX og Hib-konjugatvaccine alene efterfulgt af en første dosis HAVRIX 1 måned senere (n = 132); eller Gruppe 3) HAVRIX alene (n = 135). Alle forsøgspersoner modtog en anden dosis HAVRIX alene 6 til 9 måneder efter den første dosis. Blandt forsøgspersonerne i alle grupper tilsammen var 53 % mænd; 64 % af forsøgspersonerne var hvide, 12 % var sorte, 6 % var latinamerikanere, og 18 % var af anden race/etnisk oprindelse.

Der var ingen tegn på reduceret antistofrespons på difteri- og tetanustoksoider (procentdel af forsøgspersoner med antistofniveauer ÿ0,1 mIU/ml mod hvert antigen), kighosteantigener (procentdel af forsøgspersoner med serorespons, antistofkoncentrationer ÿ5 EL.U./ml hos seronegative forsøgspersoner eller antistofkoncentration efter vaccination ÿ2 gange antistofkoncentrationen før vaccination hos seropositive forsøgspersoner og GMT'er) eller Hib (procentdel af forsøgspersoner med antistofniveauer ÿ1 mcg/ml mod polyribosyl-ribitolphosphat, PRP), når HAVRIX blev administreret.

Machine Translated by Google

samtidig med INFANRIX og Hib-konjugatvaccine (Gruppe 1) i forhold til INFANRIX og Hib-konjugatvaccine administreret sammen (Gruppe 2).

Samtidig administration med pneumokok 7-valent konjugatvaccine (studie HAV 220)

I dette amerikanske multicenterstudie blev 433 børn i alderen 15 måneder randomiseret til at modtage: Gruppe 1) HAVRIX administreret sammen med PCV-7-vaccinen (n = 137); Gruppe 2) HAVRIX administreret alene (n = 147); eller Gruppe 3) PCV-7-vaccine administreret alene (n = 149) efterfulgt af en første dosis HAVRIX 1 måned senere. Alle forsøgspersoner modtog en anden dosis HAVRIX 6 til 9 måneder efter den første dosis. Blandt forsøgspersonerne i alle grupper tilsammen var 53 % kvinder; 61 % af forsøgspersonerne var hvide, 16 % var latinamerikanere, 15 % var sorte, og 8 % var af anden race/etnisk oprindelse.

Der var ingen tegn på reduceret antistofrespons på PCV-7 (GMC for hver serotype), når HAVRIX blev administreret samtidig med PCV-7-vaccinen (Gruppe 1) i forhold til PCV-7 administreret alene (Gruppe 3).

Samtidig administration med MMR- og skoldkoppevacciner (studie HAV 231)

I et amerikansk multicenterstudie var der ingen tegn på interferens i immunresponset på MMR- og skoldkoppevacciner (procentdelen af forsøgspersoner med præspecificerede serokonversions-/seroresponsniveauer) administreret til forsøgspersoner i alderen 15 måneder samtidig med HAVRIX i forhold til responset, når MMR- og skoldkoppevacciner administreres uden HAVRIX. *[Se Bivirkninger (6.1).]*

**15 REFERENCER**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Forebyggelse af hepatitis A gennem aktiv eller passiv immunisering: Anbefalinger fra Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR.* 2006;55(RR-7):1-23.

**16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING**

HAVRIX fås i enkeltdosis-præfyldte engangs TIP-LOK-sprøjter (Luer Lock-sprøjter) pakket uden nåle (konserveringsmiddelfri formulering). TIP-LOK-sprøjter skal bruges med Luer Lock-kompatible nåle. Spidshætten og gummistemplet på den fyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex. Hætteglassets propper er ikke lavet af naturgummilatex.

720 EL.U./0,5 ml

NDC 58160-825-43 Fyldt sprøjte i pakke med 10 stk.: NDC 58160-825-52

1440 EL.U./ml

NDC 58160-826-43 Forfyldt sprøjte i pakke med 10: NDC 58160-826-52

Machine Translated by Google

Opbevares køligt mellem 2 og 8 °C (36 og 46 °F). Må ikke fryses. Kassér vaccinen, hvis den har været frosset. Må ikke fortyndes inden administration.

## 17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

- Informer vaccinerede og forældre eller værger om de potentielle fordele og risici ved immunisering med HAVRIX.
- Understreg, når du informerer vaccinemodtagere og forældre eller værger om potentielle bivirkninger, at HAVRIX indeholder ikke-infektiøse, dræbte vira og ikke kan forårsage hepatitis A-infektion.
- Instruer vaccinerede og forældre eller værger i at rapportere eventuelle bivirkninger til deres sundhedsudbyder.
- Giv vaccinerede og forældre eller værger de vaccineinformationserklæringer, som ifølge National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986 skal gives før immunisering. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).

Varemærker ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen.

GSK

Fremstillet af **GlaxoSmithKline Biologicals**
Rixensart, Belgien, amerikansk licens nr. 1617
Distribueret af **GlaxoSmithKline**
Durham, NC 27701

©202X GSK-koncernen eller dennes licensgiver.

HVX:XXPI